

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N° 307

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

André HAGÈGE

Ancien Externe en premier des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Février 1913, à Tunis.

**Contribution à l'étude
des manifestations digestives
et particulièrement de la gastrite
des avitaminoses nicotiques**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

André HAGÈGE

Ancien Externe en premier des Hôpitaux de Paris

Né le 3 Février 1913, à Tunis.

**Contribution à l'étude
des manifestations digestives
et particulièrement de la gastrite
des avitaminoses nicotiniques**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
Hygiène et clinique de la première enfance	FIESSINGER.
Clinique des maladies des enfants	LOEPER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	RATHERY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies du système nerveux	NOBECOURT.
Clinique des maladies infectieuses	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique chirurgicale	GOUGEROT.
Clinique ophtalmologique	GUILLAIN.
Clinique urologique	LEMIERRE.
Clinique d'accouchements	CUNEO.
Clinique gynécologique	GOSSET.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique médicale	LENORMANT.
Clinique oto-rhino-laryngologique	VELTER.
Clinique thérapeutique chirurgicale	CHEVASSU.
Clinique propédeutique	COUVELAIRE.
Clinique de la Tuberculose	JEANNIN.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	LEVY-SOLAL.
Clinique de cardiologie	MOCQUOT.
Clinique de neuro-chirurgie	OMBREDANNE.
Assistance Médico-sociale	HARVIER.
Professeurs sans chaire	LEMAITRE.
	Pierre Duval.
	M. VILLARET.
	TROISIÈRE.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE		Pathologie chirurgicale.
BARIETY		Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).		Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin).		Hydrologie.
BONNET		Bactériologie.
BOULANGER		Chimie.
BOULIN		Pathologie médicale.
BROUET		Pathologie médicale.
BULLIARD		Histologie.
CACHERA		Pathologie médicale.
CORDIER		Anatomie.
COSTE		Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).		Urologie.
DELARUE		Anatomie pathologique.
DELAY		Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)		Physique.
DESOILLE		Médecine légale.
DIGONNET		Obstétrique.
DOGNON		Physique.
FEVRE		Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD		Parasitologie.
GARCIN		Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,		Anatomie pathologique.
DE GENNES		Pathologie médicale.

MM.

GIROUD		Histologie.
HAGUENAU		Pathologie médicale.
HALPHEN		Oto - rhino - laryngologie.
JOANNON		Hygiène.
LACOMME		Obstétrique.
LANTUEJOUL	..	Obstétrique.
LAVIER		Parasitologie.
LELONG		Pathologie médicale.
LEMAIRE		Pathologie expérimentale.
LENEGRE		Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY		Pharmacologie.
MARCHAL		Pathologie médicale.
MENEGAUX		Pathologie chirurgicale.
MOLLARET		Pathologie médicale.
MOUQUIN		Pathologie médicale.
PATEL		Pathologie chirurgicale.
PETIT - DUTAILLIS.		Pathologie chirurgicale.
RENARD		chirurgicale.
RICHET		Ophthalmologie.
SENEQUE		Physiologie
SICARD		Pathologie chirurgicale.
SOULIE		Pathologie chirurgicale.
SUREAU		Pathologie médicale.
TURPIN		Obstétrique.
WILMOTH		Pathologie médicale.
		Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE		Pathologie chirurgicale.
BUSQUET		Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.		Physiologie.
GUENIOT		Obstétrique.
HEITZ-BOYER	..	Pathologie chirurgicale.

MM.

HUGUENIN		Anatomie pathologique.
LE LORIER		Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.		Parasitologie.
PIEDELIEVRE	..	Médecine légale.
VAUDESCAL		Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

Conseiller Technique Sanitaire

au Ministère de la Santé Publique

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène

à la Préfecture de Police

Vice-Président du Comité Consultatif d'Hygiène

Officier de la Légion d'Honneur

A MON MAITRE
MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHEVRIER
Chirurgien Honoraire des Hôpitaux

*Témoignage de ma
profonde affection.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. JUSTIN-BESANÇON
Professeur Agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRY MAMOU

A MONSIEUR LE DOCTEUR H.-PIERRE KLOTZ

AUX DOCTEURS LUCIEN ET JEANNE LAFFON

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE:

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON.

MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHEVRIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRE

MONSIEUR LE DOCTEUR CAIN

EXTERNAT:

MONSIEUR LE DOCTEUR L. CHEVRIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. DUVOIR

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE L. PORTES

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

EXTERNAT EN PREMIER:

MONSIEUR LE DOCTEUR VURPAS

MONSIEUR LE DOCTEUR BARBE

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

CATTAN, OBERLIN, POLLET, LAYANI.

LEPAGE, LENORMAND, LAPORTE.

A MES MAITRES DE L'INFIRMERIE SPECIALE

MONSIEUR LE DOCTEUR HEUYER

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR MIGNOT

MONSIEUR LE DOCTEUR BROUSSEAU

Médecins des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine

INTRODUCTION

Les travaux de l'école américaine ont, durant ces dernières années, profondément modifié les conceptions, jusqu'alors courantes, de la notion de pellagre.

Les cliniciens français, et en particulier VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et leurs élèves, ont repris ces travaux et confirmé, en les élargissant encore, les conclusions des auteurs américains.

Le principal intérêt de cette thèse est, en étudiant les phénomènes digestifs au cours de cette avitaminose, d'apporter deux observations montrant, grâce à des examens gastroscopiques :

1°) que la pellagre, ou plus précisément l'avitaminose nicotinique, comporte des lésions importantes de la muqueuse gastrique ;

2°) que ces lésions cèdent parfaitement au traitement nicotinique.

Ces deux observations sont, à notre connaissance, les premières observations françaises apportant à l'étu-

de des avitaminoses nicotiniques l'appui de l'examen gastroscopique.

Nous les devons à l'obligeance de MM. L. JUSTIN-BESANÇON et H.-Pierre KLOTZ pour la première, de MM. L. LAEDERICH, H. MAMOU et Mme TEYSSIER pour la seconde. Pour l'un et l'autre cas, les examens gastroscopiques ont été effectués par le Docteur F. MOUTIER.

RAPPEL DES CONCEPTIONS ACTUELLES CONCERNANT LA PELLAGRE ET LES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

Avant d'étudier les manifestations digestives des avitaminoses nicotiniques, il est utile de rappeler les remaniements importants que les travaux de ces dernières années ont fait subir à la notion de pellagre.

La pellagre est un cadre *clinique* connu de très longue date. Il y entre un grand nombre de manifestations que l'on peut grouper en deux catégories :

— l'une englobe des *troubles mentaux et nerveux*, les troubles mentaux pouvant comporter tous les degrés de gravité, depuis les altérations frustes jusqu'à l'encéphalopathie pellagreuse, mortelle ; les troubles nerveux consistant surtout en polynévrites ;

— l'autre catégorie comprend des *troubles muqueux* (glossite, stomatite, rectite, vaginite, urétrite) et des *troubles cutanés* (éruptions diverses).

On conçoit qu'une affection à symptomatologie aussi riche comporte des formes cliniques nombreuses et variées, selon le nombre des symptômes présents, se-

lon la prédominance de l'un d'entre eux sur les autres. Les anciens auteurs l'avaient bien noté, comme en témoignent les appellations de « démence pellagreuse », de « béribéri pellagroïde » ou encore de « pellagra sine pellagra ». Mais les travaux de l'école de Cincinnati ont abouti, depuis peu, à un démembrement complet de la notion de pellagre. Cet ancien cadre s'est aujourd'hui disloqué, du double point de vue pathogénique et clinique :

1°) Du point de vue *pathogénique* on sait, en effet, maintenant, que les nombreuses manifestations de cette maladie traduisent une avitaminose complexe où la carence en vitamine nicotinique joue le rôle de beaucoup le plus important (ne l'avait-on pas dénommée vitamine PP : préventive de la pellagre ?), mais non le rôle unique. La vitamine nicotinique partage la responsabilité de la maladie avec d'autres facteurs appartenant tous au groupe hydrosoluble B. Ce partage se fait selon le tableau suivant, que nous empruntons à VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et INBONA :

A) TROUBLES NERVEUX. — Altérations mentales, frustes ou graves, psychasthénie, encéphalopathie pellagreuse évoluant vers la mort: avitaminose nicotinique.

Polynévrite: avitaminose B1.

Asthénie musculaire, myopathie: avitaminose B6.

B) TROUBLES CUTANEO-MUQUEUX. — Glossite, stomatite aphtoïde, rectite, vaginite, urétrite: avitaminose nicotinique.

Erythèmes et pigmentations cutanées: avitaminose nicotinique.

Chéilite, perlèche: avitaminose B2.

Lésions cutanées accessoires: avitaminose B2.

Hydroa vacciniforme: Porphyrinurie (liée à l'avitaminose nicotinique) d'où sensibilisation par ces porphyrines à la lumière solaire.

A la rubrique des troubles muqueux, on est maintenant autorisé à ajouter la gastrite dont nos deux observations montrent, répétons-le, qu'elle relève aussi de l'avitaminose nicotinique.

2°) Du point de vue *clinique*, le seul examen du tableau qui précède permet d'imaginer la diversité des formes que peut revêtir la pellagre: diversité qui va des formes plurisymptomatiques (pour lesquelles on peut encore parler de pellagre) jusqu'à la dissociation oligo ou monosymptomatique, où le terme d'avitaminose, et spécialement d'avitaminose nicotinique, paraît seul approprié.

Ainsi identifie-t-on aujourd'hui comme relevant de l'avitaminose nicotinique nombre de troubles (men-

taux, cutanéomuqueux) jusque-là sans étiquette étiologique. De même apprend-on à rechercher cette carence derrière des manifestations d'apparence banale (troubles digestifs et nerveux par exemple).

D'abord cantonnée aux pays d'endémie pellagreuse, la description des formes cliniques de l'avitaminose nicotinique connaît un essor grandissant dans des pays comme la France, la Scandinavie, où la pellagre semblait chose rare.

Les deux observations qui étayaient le présent travail ressortissent respectivement aux deux types extrêmes énoncés ci-dessus : l'une (deuxième observation), par la coexistence de troubles cutanéomuqueux et nerveux rentre assez exactement dans l'ancien cadre de la pellagre; l'autre (première observation), monosymptomatique, est une forme gastrique d'avitaminose nicotinique. L'une et l'autre contribueront à montrer l'importance pratique et doctrinale des troubles digestifs, et particulièrement gastriques, au cours des avitaminoses nicotiniques.

En résumé, les travaux de ces dernières années ont abouti au démembrement clinique et pathogénique de la pellagre. De ce démembrement est née une conception nouvelle de la notion d'avitaminose nicotinique. Responsable de la majorité des manifestations de la

pellagre, l'avitaminose nicotinique existe aussi en dehors de la pellagre : de plus en plus, on l'identifie et l'étudie sous des aspects nombreux, pluri ou monosymptomatiques, même dans des régions exemptes d'endémie pellagreuse (France, pays scandinaves). Nos deux observations originales, appuyées sur des examens endoscopiques, montreront que la gastrite pellagreuse est une manifestation d'avitaminose nicotinique, et que cette gastrite peut exister isolément, constituant de la carence nicotinique une forme anatomo-clinique autonome.

MANIFESTATIONS DIGESTIVES DES AVITAMINOSES NICOTINIQUES : LEURS PRINCIPAUX CARACTÈRES CLINIQUES

Comme l'indique le tableau du précédent chapitre, le syndrome d'atteinte des muqueuses communément observé dans la pellagre relève de l'avitaminose nicotinique. Dans ce syndrome, les troubles et altérations affectant le tube digestif occupent cliniquement une place de tout premier plan.

On peut diviser ces troubles en : *buccaux, gastriques, intestinaux*.

1°) SYMPTOMES BUCCAUX. — Ils sont caractérisés par une *stomatite* importante, avec *glossite*.

La *langue*, souvent la première touchée, est tuméfiée, rouge et sèche, particulièrement au niveau de la pointe et des bords, et présente parfois quelques fissures douloureuses. Quelquefois, son milieu est recouvert d'un enduit saburral.

La *glossite* est souvent accompagnée de *stomatite* :

rougeur et tuméfaction, s'étendant à toute la muqueuse buccale, gagnent les gencives, débordent sur le pharynx. Des ulcérations superficielles se développent. Leur aspect rappelle étonnamment celui de l'aphte banal : la stomatite des avitaminoses nicotiques est une *stomatite aphtoïde*.

Un certain nombre de caractères distinguent toutefois ces pseudo-aphtes de l'aphte banal : la coloration en est grisâtre, au lieu de l'aspect beurre frais classique. Ils sont, en effet, recouverts de membranes grises où l'examen microscopique décèle une multitude de fusospirilles de Vincent. La taille de ces pseudo-aphtes est parfois un bon élément diagnostic, car ils peuvent être géants. De même, leur grand nombre est un bon caractère différentiel, mais cette multiplicité n'est pas constante. Il convient, par contre, d'insister sur leur ténacité, leur résistance aux traitements locaux habituels. C'est là un caractère qui doit évoquer l'avitaminose nicotique. Notons à ce propos que dans notre deuxième observation, la malade se plaignait depuis un an et demi d'une stomatite persistante.

Une symptomatologie fonctionnelle souvent intense souligne le développement des altérations objectives. Souffrant de brûlures et de picotements, qu'exagère le passage des aliments, le malade en vient à restreindre son alimentation, ce qui a pour résultat d'aggraver encore la carence vitaminique.

2°) SYMPTOMES GASTRIQUES. — Des troubles fonctionnels traduisent l'atteinte de l'œsophage et de l'estomac. Anorexie, brûlures gastriques, dyspepsie au moindre degré; nausées, vomissements, ptyalisme dans les formes sévères font imaginer l'importance des lésions gastriques et œsophagiennes. A tous les stades de la maladie, peuvent s'observer des douleurs, du ballonnement.

Chose inconnue jusqu'ici dans la littérature concernant la pellagre, la malade de notre première observation avait présenté une *hématémèse*.

Notons que les symptômes fonctionnels proprement gastriques ne sont pas nécessairement très marqués, ni même obligatoirement existants. Dans notre deuxième observation, ils ne constituaient certes pas le phénomène dominant parmi les troubles dont se plaignait la malade. Et cependant, la muqueuse gastrique était profondément altérée, ainsi que le montra l'examen endoscopique. Fait qui confirme une nouvelle fois la grande importance doctrinale de l'atteinte gastrique dans les avitaminoses nicotiniques, en laissant entrevoir la constance de cette atteinte.

3°) SYMPTOMES INTESTINAUX. — Les douleurs et la distension abdominales, déjà notées au paragraphe

précédent, relèvent souvent de troubles intestinaux. De ces derniers la diarrhée constitue le témoin le plus sûr. D'intensité variable, elle peut être si marquée que SEPET avait individualisé une forme dysentérique de la pellagre. Les caractères de cette diarrhée sont variables et il n'y en a pas qui soient spécifiques et permettent une identification. Toutefois, elle est généralement aqueuse. Il faut noter que la stéatorrhée est rare au cours de la pellagre, et que c'est là une particularité qui la différencie de la sprue, avec laquelle elle possède par ailleurs plus d'un trait commun.

Tels sont, brièvement exposés, les caractères principaux des troubles digestifs au cours des avitaminoses nicotiniques.

Ces troubles peuvent se retrouver plus ou moins au complet dans la pellagre qu'ils contribuent à définir cliniquement, avec l'atteinte des autres muqueuses, les signes cutanés, les manifestations mentales ou nerveuses. Dans ces cas à symptomatologie riche, et où le diagnostic est facile de par la simple clinique, ces troubles digestifs sont facilement rattachés à l'avitaminose nicotinique grâce à la thérapeutique qui, en les faisant rétrocéder rapidement, a la valeur du meilleur des tests.

Mais ce test thérapeutique est évidemment de ri-

gueur pour les formes à symptomatologie fruste ou univoque. En effet, répétons-le, les nombreux signes de la pellagre, et en particulier ceux qui relèvent de l'avitaminose nicotinique, ont une tendance marquée (ce fait se vérifie chaque jour davantage) à la dissociation monosymptomatique. On comprend qu'alors la seule clinique ne suffise pas à asseoir un diagnostic et que les dosages biologiques (nicotinamidémie), les épreuves thérapeutiques prennent ici une importance primordiale.

Connaissant aujourd'hui le démembrement de la pellagre, on doit toujours, désormais, en présence de symptômes plus ou moins isolés, d'ordre mental, cutané ou muqueux dont la cause n'apparaît pas, se demander si leur masque de banalité ne cache pas une carence nicotinique dont il faut alors essayer de faire la preuve.

En ce qui concerne les manifestations digestives, qui nous occupent plus particulièrement, on sait en effet, maintenant, que, symptômes importants de la pellagre, dont elles sont l'un des traits caractéristiques, elles peuvent se présenter, chacune d'elles, isolément, constituant, de la carence, la manifestation unique, pouvant faire errer le diagnostic jusqu'à ce qu'un traitement nicotinique enfin entrepris apporte la preuve indubitable de leur nature.

Citons à ce propos l'intéressante observation de R. CACHERA: à une malade qui souffre, depuis deux ans, d'aphtes buccaux récidivants, très douloureux, et rebelles à tout traitement, cet auteur prescrit une cure de quelques jours par le facteur nicotinique; il constate que depuis lors, sans nouvelle intervention thérapeutique, sans prescription d'aucun régime spécial, une guérison totale se maintient de façon pratiquement définitive: deux ans après le traitement, la malade est toujours en parfaite santé. (Notons en passant que cette observation, qui est un type de forme digestive monosymptomatique d'avitaminose nicotinique, ressortit d'autre part à ces formes endogènes de la carence, où le régime alimentaire ne paraît nullement responsable de la maladie par carence. Elle laisse entrevoir la complexité, probablement considérable, du mécanisme de cette carence).

De même est-on autorisé à considérer comme relevant, au moins pour une part, d'une carence nicotinique, certaines rectites, et particulièrement des rectites hémorragiques, dont CAIN rapporte qu'elles ont réagi favorablement à l'administration de facteur nicotinique.

INVERNIZZI rapportait, antérieurement, les effets heureux produits sur certaines rectites par l'emploi de grosses doses d'extraits hépatiques. Dans son travail sur la thérapeutique des colites, il insiste sur ce mode

de traitement, dont d'autres auteurs ont aussi mentionné l'efficacité. Rappelons à ce propos que c'est dans les extraits hépatiques qu'ELVEHJEM supposait l'existence d'un facteur anti-pellagreu et que c'est en partant d'eux qu'il l'identifia comme étant l'amide nicotinique. Il est donc permis de supposer que les succès rapportés par INVERNIZZI dans le traitement de certaines rectites et colites par les extraits hépatiques sont dus à la teneur de ces extraits en amide nicotinique.

Il est à prévoir que l'avenir verra se multiplier les exemples de formes digestives monosymptomatiques de l'avitaminose nicotinique. Pour notre part nous rapportons ici, dans notre observation N° 1, un cas typique de forme gastrique pure d'avitaminose nicotinique.

En résumé: *les signes digestifs de l'avitaminose nicotinique consistent en glossite, stomatite, gastrite, entéro-colite, rectite. Existant en proportions variables avec les symptômes cutanés, muqueux ou nerveux au cours de la pellagre, ils donnent lieu, par leur caractère fruste ou isolé, à des formes digestives frustes ou monosymptomatiques d'avitaminose nicotinique. Notre observation n° 1 rapporte un cas typique de forme gastrique pure d'avitaminose nicotinique.*

EXAMENS PARA-CLINIQUES DE L'ESTOMAC AU COURS DES AVITAMINOSES NICOTINIQUES

Dans le chapitre précédent, nous avons souligné la fréquence des troubles dyspeptiques au cours des avitaminoses nicotiniques.

Il était naturel, en raison de cette fréquence, de rechercher, par les divers modes d'exploration dont on disposait, les altérations de la muqueuse gastrique, d'autant que se posait de plus en plus nettement le problème, dont nous reparlerons, d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac.

La question n'est pas d'hier et dans un rapport sur la pellagre, au Congrès de Médecine de 1938, J. NITZULESCU exposait que depuis longtemps on avait signalé des phénomènes de gastrite dans la pellagre. Elle avait été parfaitement étudiée par BABES qui avait constaté de l'achylie, la présence de microbes dans les voies digestives supérieures et qui, de plus, avait signalé la précocité de cette gastrite, laquelle survient avant l'apparition de l'érythème. Plus récemment, LUKSH, HATTIEGAN, FLINKER ont confirmé ces faits à leur tour.

On étudie aujourd'hui de plus en plus les altérations de la structure et du fonctionnement gastriques dans les avitaminoses nicotiques. L'école de Cincinnati y a apporté la plus large contribution, en pays d'endémie pellagreuse. Depuis le démembrement clinique et pathogénique de la pellagre, à mesure qu'apparaissent plus nombreuses en France les manifestations de l'avitaminose nicotique, on s'oriente aussi vers l'étude de ce point particulier: le principal intérêt de cette thèse, rappelons-le, est d'apporter à l'étude de la gastrite pellagreuse l'appui des premiers examens gastroscopiques faits en France.

En dehors des symptômes fonctionnels auxquels ils donnent lieu, et que nous avons décrits au chapitre précédent, les phénomènes gastriques des avitaminoses nicotiques peuvent être classés sous trois rubriques : *troubles du chimisme gastrique, signes radiologiques, signes gastroscopiques.*

1) Le CHIMISME GASTRIQUE paraît perturbé dans la majorité des cas de pellagre. L'école de Cincinnati, avec T.-D. SPIES et ses collaborateurs, fournit là-dessus un témoignage d'importance, par le grand nombre des cas sur lesquels il s'appuie. Aux dires de ces auteurs, l'analyse du suc gastrique de ces malades montre de *l'achylie* dans 60 % des cas. Les deux cas de gastrite

par avitaminose nicotinique que nous rapportons n'ont malheureusement pu faire l'objet d'une étude du chimisme gastrique, lequel, étant donné l'état de la muqueuse gastrique, avait toute chance d'être troublé.

2) SIGNES RADIOLOGIQUES. — Il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux d'ensemble sur l'examen radiologique systématique de l'estomac dans la pellagre.

Rappelons toutefois que TYNDEL, soumettant à l'examen radiologique un nombre de treize malades atteints de pellagre, a constaté une *atrophie des plis de la muqueuse gastrique*, une évacuation accélérée, ainsi qu'une pneumatose de l'estomac, dont la forme est, dans la plupart des cas, pathologique.

Dans le même travail, TYNDEL montre l'importance des dysfonctionnements gastriques et les analogies résultant des examens radiologiques de l'estomac dans la pellagre et dans l'anémie de BIERMER. A ce propos, il est intéressant de noter, et nous aurons à y revenir, que notre deuxième observation comporte un syndrome anémique.

3) GASTROSCOPIE. — L'étude, sur une échelle suffisamment importante, des altérations de la muqueuse gastrique au cours de la pellagre n'a été entreprise que

par l'école de Cincinnati. SPIES et ses collaborateurs déclarent à ce sujet que chez les pellagres les examens gastroscopiques pratiqués par Léon SCHIFF et Richard STEVENS, de l'Université de Cincinnati, ont révélé des lésions rouge feu de la muqueuse, analogues à celles qu'on observe au niveau de la bouche.

Le principal intérêt des deux observations que nous apportons dans le présent travail tient à ce qu'elles comportent des examens gastroscopiques, pratiqués par le Docteur F. MOUTIER, avant et après traitement nicotinique.

Comme nous y reviendrons, la première, qui concerne un cas de forme gastrique pure d'avitaminose nicotinique, donne lieu aux constatations suivantes :

« Muqueuse rose pâle, très sale, très pultacée. Plis complètement effacés, même à la grande courbure. Impression d'œdème généralisé ».

La deuxième montre, au cours d'un syndrome complexe paraissant mériter sans conteste le nom de pellagre, une « atrophie complexe, diffuse sans être totale, avec dépôts hématiques interstitiels ».

Avant d'aborder la comparaison de ces deux aspects entre eux, nous nous arrêterons un instant sur le dernier, celui de notre deuxième observation. Cette observation mentionne, nous le verrons, parmi de nom-

breux autres symptômes, des troubles d'ordre hémato-logique pouvant évoquer les diagnostics de maladie de BIERMER et de chlorose. Il est intéressant de noter que parallèlement à ces analogies cliniques, que plusieurs pellagrologues avaient d'ailleurs signalées, existaient des analogies gastroscopiques entre notre cas et ces deux affections.

En effet, au cours de la maladie de BIERMER, existe une atrophie diffuse de la muqueuse gastrique, avec régions plus atrophiées, véritables taches blanches, nacrées, où la paroi ne semble pas plus épaisse qu'une mince feuille de papier. La chlorose donne lieu à une atrophie diffuse, totale ou régionale.

Pour en revenir aux aspects fournis par la gastroscopie de nos deux malades, il faut reconnaître qu'ils paraissent très différents l'un de l'autre. Et cependant, tous deux amendés par le traitement nicotinique, ils semblent tous deux devoir être rattachés à une avitaminose nicotinique.

Il est vrai que, cliniquement, les deux malades ne se ressemblaient guère, que la complexité du deuxième cas s'oppose à la simplicité du premier. Notons toutefois que l'un et l'autre comportent un effacement des plis de la muqueuse, ce qui concorde avec cette « atrophie des plis » à quoi conclut, comme nous l'avons vu, l'examen radiologique pratiqué par TYNDEL sur l'estomac de treize pellagres.

D'autre part, foncièrement ou superficiellement différents l'un de l'autre, ces deux aspects ne paraissent pas coïncider avec ceux que rapporte l'école de Cincinnati, avec cette réserve, cependant, que SPIES et ses collaborateurs ne mentionnent que des lésions rouge feu de la muqueuse, sans décrire l'état des plis de cette muqueuse.

Il appartient à l'avenir, grâce à une étude faite sur une large échelle, et à une confrontation des résultats obtenus, de préciser si les lésions de la muqueuse gastrique, au cours des avitaminoses nicotiniques, sont monomorphes, et donc spécifiques de cette carence.

Disons seulement que la constance des troubles digestifs au cours de la pellagre ont conduit à envisager le problème d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac. Telle est la question que nous allons maintenant exposer brièvement.

En résumé : *les examens para-cliniques (chimisme, radioscopie, gastroscopie), montrent, au cours de la pellagre et des avitaminoses nicotiniques, des altérations gastriques importantes.*

Les aspects de la muqueuse mis en évidence, dans nos deux observations, par la gastroscopie sont dissimilaires. Mais tous deux ont été amendés par le traitement nicotinique.

CHAPITRE PATHOGENIQUE

L'avitaminose nicotinique influe sur tout le tractus digestif: stomatite, gastrite, entérite, rectite, simultanément ou non, traduisent cette atteinte. Ces phénomènes semblent d'ailleurs entrer, comme phénomènes muqueux, dans le cadre du vaste syndrome d'atteinte des muqueuses communément observé dans la pellagre.

Mais les faits cliniques et expérimentaux observés au cours de ces dernières années, et qui ont abouti au démembrement clinique et pathogénique de la pellagre, font ressortir de plus en plus nettement que la muqueuse digestive, et spécialement gastrique, n'est pas seulement le témoin passif d'une carence en facteur nicotinique, mais joue au contraire un rôle actif dans le déterminisme et le devenir de la maladie.

C'est l'existence de formes endogènes d'avitaminose qui a soulevé l'hypothèse d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac.

Expliquons-nous brièvement sur ce que sont les formes endogènes.

Lorsqu'un régime alimentaire est déficient en facteur vitaminique et qu'il en résulte une maladie par carence, on peut légitimement dire qu'il s'agit d'une *forme exogène* d'avitaminose. Tel est, en particulier, le cas de la pellagre endémique.

Mais il existe nombre de cas d'avitaminoses où l'on ne peut imputer la maladie à un régime alimentaire défectueux : force est de parler alors de *formes endogènes* de la carence.

Il faut d'ailleurs rappeler ici qu'en ce qui concerne l'avitaminose nicotinique, certains facteurs sont actuellement considérés comme jouant un rôle déterminant dans l'éclosion de la maladie : tels sont la lumière solaire, les infections chroniques, la gravidité, les diétotoxiques et surtout l'alcool. Les altérations de la muqueuse digestive prennent également rang parmi ces facteurs. Mais la question est aujourd'hui posée de savoir si la muqueuse gastrique, contrairement aux autres facteurs, seulement occasionnels, énumérés ci-dessus, n'est pas un des agents constants et indispensables de l'utilisation de la vitamine nicotinique.

Un certain nombre de faits semblent le prouver, relevant de deux catégories :

d'une part l'*expérimentation* pratiquée sur les animaux ;

d'autre part, l'observation des phénomènes, beaucoup plus complexes et intouchables, *chez l'homme*.

1°) L'EXPERIMENTATION portant sur les animaux (le matériel de choix étant ici le jeune chien ou le jeune porc) aboutit à des constatations de haute importance.

Dans une série d'expériences, PETRI et ses collaborateurs, utilisant de jeunes porcs, montrent que:

a) la gastrectomie provoque, chez ces animaux, l'apparition d'une pellagre particulièrement grave et à évolution chronique, qui mérite donc le nom de *pellagre gastro-prive*.

b) chez ces animaux, un régime comportant de grandes quantités de levure (riche en vitamine PP) n'apporte aucune amélioration.

c) par contre, l'adjonction de suc gastrique humain ou de poudre d'estomac de porc a une action remarquable sur cette pellagre gastro-prive.

Dans une autre série d'expériences, PETRI, NORGAARD et BANDIER constituent deux lots de jeunes porcs. Les animaux du premier lot sont, après gastrectomie, soumis à un régime carencé en facteur nicotinique, puis reçoivent des doses importantes d'acide nicotinique. Ceux du deuxième lot, également gastrectomisés, sont soumis à un régime normal et varié.

Dans les deux groupes, les auteurs ont observé une *

inhibition à peu près totale de la croissance, avec modification cutanéopileuse : érythème, éruption squameuse; la formule sanguine montre une baisse considérable du taux de l'hémoglobine (90 à 45 % en moyenne), une légère anémie et l'apparition d'une microcytose. Ce n'est qu'un an plus tard que l'on vit apparaître des troubles digestifs avec diarrhée, des manifestations caractéristiques intéressant le système nerveux périphérique, les éléments du sang.

Ces deux séries d'expériences montrent en somme : 1) que la gastrectomie engendre une pellagre; 2) que cette pellagre gastro-prive, qui cède à l'administration d'extraits de muqueuse gastrique, ne réagit pas à l'administration de facteur nicotinique, que l'apport en soit alimentaire ou médicamenteux.

Notons que la pellagre gastro-prive réalise un type expérimental de pellagre *endogène*.

Mais on connaît aussi la pellagre expérimentale *par carence d'apport*. MILLER et RHOADS la réalisèrent en 1935 sur quinze porcs. Les ayant soumis à un régime carencé, ils observèrent les mêmes signes que PETRI dans la pellagre gastro-prive, avec, en outre, une anémie à macrocytes et à microcytes, des lésions de la muqueuse buccale et de l'hyperplasie de la moelle osseuse. CHICK confirme ces conclusions, en notant la disparition des troubles par administration d'acide nicotinique.

PETRI et ses collaborateurs déclarent, au sujet des deux types de pellagre expérimentale « qu'en dépit des variations observées, l'on peut conclure que pellagre gastro-prive et pellagre par nutrition carencée chez le porc appartiennent au groupe de conditions morbides d'apparition de la pellagre humaine ».

Tels sont les principaux faits expérimentaux rapportés à ce jour. Ils prouvent que facteur vitaminique et muqueuse gastrique sont également nécessaires à la prévention de la pellagre du porc; que la carence du premier ou l'absence de la deuxième (plus exactement l'absence de muqueuse fundique ou du cardia, comme l'a montré PETRI) provoque l'apparition d'une pellagre expérimentale.

Là doivent se borner, nous semble-t-il, les conclusions que comportent les faits expérimentaux rapportés.

2°) A côté de ces données expérimentales, LES FAITS CLINIQUES CONSTATES CHEZ L'HOMME confirment la réalité du rôle essentiel joué par la muqueuse gastrique, sans toutefois autoriser à donner du mécanisme pathogénique de l'avitaminose nicotinique une vue trop simpliste.

Certains de ces faits ont une valeur véritablement expérimentale, ce sont ceux de pellagres gastro-privées humaines:

ILING, SIMPSON et LEVY citent des cas de pellagre après résection gastrique pour cancer. HANSSEN combat efficacement une pellagre de cette sorte par de grandes quantités d'extraits de foie. MAASEN cite un cas de pellagre après gastro-entérostomie.

A côté de ces cas, une foule de troubles peuvent être interprétés, chez des sujets gastrectomisés, comme des manifestations d'avitaminose nicotinique, sans qu'à notre connaissance une étude d'ensemble systématique ait été entreprise jusqu'ici pour confirmer ou infirmer cette façon de voir (peut-être la gastrectomie est-elle une méthode chirurgicale relativement trop récente, de même que la notion de démembrement clinique de la pellagre une acquisition trop nouvelle, pour avoir suscité déjà pareille étude d'ensemble) : il s'agit là de troubles psychiques plus ou moins accentués, de l'ordre de ce qu'on range sous le vocable de psychasthénie ; parfois de symptômes médullaires rappelant ceux qui accompagnent les anémies pernicieuses ; souvent de manifestations cutanées ou muqueuses.

Citons aussi deux cas rapportés par NORGAARD et TOBIASSEN :

1) Une malade atteinte d'ulcère gastrique subit une gastro-enterostomie. Plusieurs années après l'intervention persistent des troubles dyspeptiques, lorsque, coïncidant (fait curieux) avec une rétrocession de ces

troubles, s'établissent des symptômes cutanés de pellagre et des symptômes nerveux.

2) Le deuxième cas concerne une pellagre apparue au cours d'un syndrome d'anémie pernicieuse: l'hépathothérapie ayant agi uniquement sur les signes propres de l'anémie, c'est une préparation gastrique du nom de « pylorin » qui fit s'amender les symptômes cutanéomuqueux, lesquels s'aggravèrent à nouveau quand on abandonna cette dernière thérapeutique pour revenir à la première.

Tels sont les faits qui autorisent à supposer un rôle anti-pellagreuX à la muqueuse gastrique. Reste à savoir si ces faits autorisent la description d'un mécanisme pathogénique précis. Quelques hypothèses ont été émises. La principale émane de SYDENSTRICKER, THOMAS, STANNUS. Ces auteurs se demandent si l'on ne devrait pas admettre pour la pellagre l'existence de deux facteurs: l'un extrinsèque, proprement vitaminique; l'autre intrinsèque, hormonal, sécrété par la muqueuse gastrique et analogue, mais non identique, à celui de l'anémie pernicieuse. Le foie contiendrait l'hormone définitive qui résulterait de l'inter-réaction de ces deux facteurs. On aurait ainsi l'explication de la pellagre endémique, qui serait due au manque de facteur extrinsèque, vitaminique, tandis que les formes fortuites, endogènes, où l'on ne peut invoquer une carence d'ap-

port, résulteraient de l'absence de facteur intrinsèque.

Cette explication, satisfaisante pour la pellagre exogène, l'est moins pour la pellagre endogène.

Considérons, par exemple, l'observation, déjà citée, de CACHERA, qui concerne un cas d'avitaminose incontestablement endogène (puisque le régime de la malade n'était pas carencé). En lui appliquant l'explication exposée ci-dessus, on peut raisonner ainsi : chez la malade considérée, une altération digestive a empêché l'absorption ou plus généralement l'utilisation du facteur PP alimentaire ; stomatite pellagreuse consécutive ; on institue alors un traitement nicotinique qui, en quelques jours, suffit à tout faire rentrer dans l'ordre de façon définitive. Mais alors il faut supposer que la vitamine PP administrée, a guéri une lésion gastrique dont l'avitaminose PP n'était pas cause. Au moins un maillon de la chaîne nous échappe ici.

On pourra juger de même en lisant notre deuxième observation, qui est aussi un cas de pellagre endogène, que la théorie de SYDENSTRICKER, THOMAS et STANNUS ne rend pas compte de la totalité des phénomènes.

En résumé : le problème d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac est posé et semble devoir être résolu par l'affirmative. Mais on ignore encore le mécanisme réel de cette fonction.

Première observation

Voici une observation de gastrite monosymptomatique par avitaminose nicotinique. Cette observation, qui doit être communiquée à la Société de Gastro-entérologie, est due à l'obligeance de MM. L. JUSTIN-BESANÇON et H.-Pierre KLOTZ qui ont bien voulu nous autoriser à l'insérer dans le présent travail.

Mme R..., 43 ans, a présenté en mars 1940, au niveau de la gorge et de la langue, une série d'ulcérations aphtoïdes qui ont très rapidement rétrocedé par la prise d'amide nicotinique.

Elle vient consulter le 21 décembre 1940 pour deux ordres de symptômes :

— d'une part, elle se plaint de *douleurs œsophagiennes* très vives, à type de brûlures, tout à fait analogues, dit-elle, à celles qu'elle ressentait dans la bouche lors de son éruption d'aphtes ;

— d'autre part, elle raconte avoir présenté la veille une *hématémèse* assez abondante, suivant un vomissement alimentaire.

Rapprochant ces manifestations œsophago-gastriques de l'épisode bucco-pharyngé antérieur, nous précisons par l'interrogatoire le *régime* de la malade et demandons une *gastroscopie*.

Le *régime* est nettement carencé en protéines animales ; pour des raisons avant tout matérielles, la malade

ne mange pour ainsi dire jamais de viande, jamais d'œufs. Elle se prive de poisson qui lui est interdit à cause de son foie, ne prend pas de lait. Son alimentation est surtout composée de légumes, et comporte encore un peu de beurre, très peu de fruits.

La *gastroscope*, pratiquée le 21 décembre 1940 par le Docteur MOUTIER donne les résultats suivants :

« Muqueuse pharyngée très fragile, glaires sanglantes.
« Estomac petit, hypertonique, mais akinétique. Muqueuse rose pâle, très sale, très pultacée. Plis complètement effacés, même à la grande courbure. Impression d'œdème généralisé. »

En résumé, gastrite œdémato-pultacée généralisée extrêmement intense.

On donne à la malade huit comprimés par jour d'une spécialité à base d'amide nicotinique. Dès le quatrième jour du traitement, les douleurs pharyngées, les brûlures œsophagiennes ont disparu.

Après dix jours, une nouvelle gastroscopie pratiquée par le Docteur MOUTIER donne les renseignements suivants :

« Œdème totalement disparu. Muqueuse plus grise que normalement »,

Cette observation montre, chez une même malade, la succession de deux épisodes digestifs localisés et monosymptomatiques relevant d'une avitaminose nicotinique. Elle constitue un type de carence exogène,

en établissant que chez cette malade: 1°) un régime carencé en facteur nicotinique a fait éclore à deux reprises des troubles muqueux à localisations uniquement digestives; 2°) ces troubles ont rapidement et parfaitement cédé au traitement nicotinique.

Elle a de plus l'immense intérêt de rattacher les troubles dyspeptiques observés à une altération de la muqueuse gastrique, altération importante, vérifiée de façon indubitable par l'examen endoscopique. Symptômes fonctionnels et modifications anatomo-pathologiques sont allés rigoureusement de pair, existant simultanément avant le traitement nicotinique, cédant ensemble à ce traitement.

Soulignons, à propos des symptômes fonctionnels, que cette malade présenta une hématomatose : phénomène que nous n'avons pas trouvé signalé dans la littérature concernant la pellagre et les avitaminoses nicotiniques.

Exemple simple et clair d'un cas de carence nicotinique, où une absence (ou insuffisance) de vitamine dans l'alimentation a entraîné des troubles localisés à l'estomac, et où un apport thérapeutique en facteur nicotinique a complètement guéri ces troubles cette observation s'oppose sur plusieurs points à la suivante, où les symptômes sont nombreux, la carence complexe et non exogène, où se posent plusieurs problèmes de

parentés morbides, mais où existent également des troubles gastriques ayant parfaitement réagi à la cure nicotinique.

Deuxième observation

Le cas qui suit a été observé à l'hôpital Necker par MM. L. LAEDERICH, H. HAMOU et Mme TEYSSIER, à l'obligeance de qui nous le devons, et doit également être communiqué à la Société de Gastro-entérologie.

Mme L..., 50 ans, entre dans le service le 19 décembre 1938 pour des troubles douloureux et digestifs. Ces manifestations remontent à deux ans, époque où la ménopause s'est installée brutalement.

1) Troubles douloureux:

a) douleurs surtout à la jambe droite, à type de sciatique, mais également à la jambe gauche. Diffuses et comportant des paroxysmes, elles se sont peu à peu atténuées. Il persiste actuellement un endolorissement à la pression du nerf sciatique droit, une hyperesthésie cutanée des deux jambes et une abolition des réflexes achilléens. A gauche, douleurs dans la région lombaire, spontanément et à la pression.

b) douleurs diffuses des membres, à prédominance os-

seuse. La percussion des os iliaques, des crêtes tibiales, des saillies osseuses est très douloureuse.

c) douleurs à la paume des mains et à la plante des pieds, à type de brûlures.

d) les muqueuses sont très douloureuses : brûlures de la langue, œsophagiennes, rectales (après la défécation), brûlures vésicales spontanément et à la miction, brûlures au vagin, surtout dans la région des petites lèvres.

2) *Troubles digestifs.*

Ils consistent essentiellement en une diarrhée rebelle existant depuis un an et demi: selles liquides, sans glaires ni sang, fétides, jamais graisseuses, fréquentes (4 à 5 par jour).

La défécation est douloureuse. Coliques, ténésme.

Les examens parasitologiques ont été négatifs.

Aucun des traitement symptomatiques usuels n'a eu raison de ces troubles.

L'examen clinique fournit les données suivantes:

1) Existence d'une *stomatite* avec aphtes nombreux et, dit la malade, à répétition. Gencives enflammées et douloureuses. Fissures commissurales à type de perlèche. Langue dépapillée, réalisant une glossite du type Hunter.

2) *Toucher vaginal* très douloureux; l'examen au spéculum montre une muqueuse vaginale rouge et doulou-

reuse, saignant facilement, sans tuméfaction ni ulcérations anormales.

Or, quelques jours après son entrée, la malade présente soudain un *syndrome cutané*. Le 10 janvier 1939 apparaît une éruption maculeuse à la face antérieure des deux jambes. Elle est formée de placards érythémateux, à limites nettes et légèrement saillantes, les uns isolés, les autres confluent. Rouges, chauds, prurigineux, ils sont allongés parallèlement à l'axe de la jambe. Certains éléments présentent un piqueté purpurique, d'autres sont seulement érythémateux. Les premiers laissent, après quatre ou cinq jours, une teinte ecchymotique, les autres disparaissent ne laissant qu'une petite desquamation fine.

Cette éruption a évolué par poussées pendant près d'un mois. Des éléments nouveaux sont apparus sur la face postérieure des bras.

Enfin, à côté de ce double syndrome fonctionnel douloureux et digestif, et de ce syndrome objectif cutanéomuqueux, signalons un *syndrome général* fait d'une asthénie extrême, avec pâleur, anorexie, amaigrissement de plusieurs kilos, et un *syndrome psychique*: émotivité extrême dont le début a coïncidé avec celui des troubles, paroxysmes anxieux, insomnie, troubles du caractère, refus de certains examens et en particulier du tubage gastrique.

On a pratiqué chez cette malade un certain nombre d'examens spéciaux:

Une numération globulaire donnait, le 8 février 1939:

G. R. 3.880.000; 80 % d'hémoglobine; valeur globulaire inférieure à 1.

G. B. 4.800 avec une formule sensiblement normale.

Au cours des examens successifs, le nombre des globules rouges est monté à 4.220.000, puis à 4.260.000, le taux de l'hémoglobine demeurant à 80 % et la valeur globulaire inférieure à 1.

En somme on pouvait, tout au moins au début, parler d'anémie modérée, hypochrome.

Signe du lacet négatif; temps de saignement : 3' ; temps de coagulation 11'.

Azotémie : 0 gr. 41; glycémie : 0 gr. 75; cholestérolémie : 1 gr. 96; calcémie : 0 gr. 083.

Myélogramme pratiqué le 10 mars 1939 :

Polynucléaires neutrophiles: 14; polynucléaires éosinophiles: 2; métamyélocytes: 8: 24 %.

Grands lymphocytes: 5; monocytes: 5; plasmocytes: 1: 11 %.

Myélocytes neutrophiles: 43; myélocytes éosinophiles: 1: 44 %.

Normoblastes: 21: 21 %.

Il résulte de l'examen de la lame qu'on ne peut parler ni de maladie de Biermer, ni d'anémie secondaire (chlorose, hémorragies).

Radiographies osseuses : légère décalcification du squelette sans lésions osseuses.

Enfin, et surtout, une *gastroscopie*, pratiquée le 28 janvier 1939 par le Docteur F. MOUTIER montre une *atro-*

phie gastrique complexe avec dépôts hématiques interstitiels, atrophie diffuse, très prononcée sans être totale, prédominant à la grande courbure et à la face postérieure fundique.

Après cette gastroscopie, un traitement anti-anémique est institué (extraits hépatiques en injections, sels de fer par voie buccale); s'il améliore la formule sanguine, ce traitement n'améliore que lentement l'état général, et reste sans influence sur les troubles digestifs et la diarrhée. Du jour où on y adjoint une cure par la vitamine PP, on assiste à une amélioration rapide de la diarrhée, à une reprise accélérée de l'état général. Les syndromes douloureux et psychique ne sont guère influencés. Par contre, un nouvel examen gastroscopique montre une *disparition de l'aspect atrophique de la muqueuse gastrique*. Mais la langue reste encore lisse; elle ne se sera repapillée que trois semaines plus tard.

En résumé, une femme de 50 ans, à l'époque de sa ménopause, présente un triple syndrome caractérisé par :

- 1) des troubles digestifs: diarrhée rebelle depuis un an et demi, avec altération de l'état général;
- 2) des troubles nerveux et psychiques: algies diverses, troubles neurologiques avec abolition des réflexes achilléens, troubles du caractère;
- 3) enfin, un an et demi après le début de ces troubles s'installent des symptômes cutanéomuqueux con-

sistant en placards érythémateux aux jambes, et en un vaste syndrome muqueux avec vaginite, urétrite, rectite, stomatite avec glossite et gastrite atrophique d'un type spécial.

Le traitement par l'hépatothérapie, puis, surtout, par la vitamine PP a rapidement raison de la plupart des troubles cutanéomuqueux, y compris des altérations de la muqueuse digestive.

La pellagre étant chose rare en France, un premier problème se pose, d'ordre diagnostique : s'agit-il bien là d'un cas de pellagre ?

L'éruption classique sur le visage ou au dos des mains, le facteur solaire déclenchant manquent en effet ici. En réalité, on ne peut plus guère invoquer aujourd'hui de pareilles atypies contre le diagnostic de pellagre, ou, plus exactement contre le diagnostic d'avitaminose nicotinique dont relèvent, dans le cadre de la pellagre, les symptômes cutanéomuqueux. Nombre d'auteurs ont insisté sur l'existence de localisations atypiques des érythèmes pellagreuX : ils peuvent être observés sur les avant-bras, le dos des pieds, à la plante des pieds (NICOLAS et MOUTOT), aux coudes, aux genoux, aux aisselles, aux bourses (NICOLAS et MASSIA), aux bras, aux régions vulvaire et génito-crurale (FIOCCO), voire aux jambes (VILLARET et JUSTIN-BESANÇON), comme dans notre cas. D'autre part, le facteur

solaire, s'il prend place parmi les causes déclenchantes de la pellagre, n'est pas indispensable à l'apparition des érythèmes pellagres : on a signalé ces érythèmes chez des ouvriers travaillant à l'ombre (CALDERINI), leur éclosion en hiver (LANDOUZY, GUITRAC, SEPET), sur des régions cutanées couvertes par les vêtements (LELOIR).

Le syndrome anémique, les autres modifications hématologiques, les ecchymoses, la stomatite pouvaient faire envisager la possibilité d'une avitaminose C, d'autant qu'on a décrit des glossites décapillantes (DEGOS, DECHAUME), des stomatites (SEZARY) par avitaminose C. Mais chez notre malade, un dosage de l'acide ascorbique urinaire montrant un taux quasi-normal (8 mmg.), l'intra-dermo-réaction de Rotter demeurée négative, l'épreuve du traitement par l'acide ascorbique ont permis d'éliminer ce diagnostic.

Les mêmes symptômes hématologiques et leur apparition à la ménopause auraient pu faire penser à une maladie de Biermer, à un syndrome chlorotique pur : mais les examens du sang, le myélogramme, l'examen gastroscopique n'autorisaient pas ces diagnostics.

VAUGHAM fait observer que l'association d'une pellagre avec la diarrhée et un syndrome anémique peut évoquer la sprue. Tout en soulignant les analogies des deux affections, notre observation, où l'anémie, d'ail-

leurs modérée, est hypochrome, et où manque la stéatorrhée, n'est pas celle d'un cas de sprue.

D'ailleurs, l'association de troubles cutanéomuqueux et nerveux, la régression des symptômes cutanéomuqueux par l'action du traitement nicotinique, lequel, d'autre part, ne modifia guère les douleurs névritiques — toutes ces particularités si conformes à la conception que l'on a aujourd'hui de la pellagre n'autorisent-elles pas à affirmer ici pareil diagnostic malgré la rareté de l'affection en France ?

Le problème diagnostique résolu par l'affirmation d'une pellagre, notre observation donne lieu aussi à quelques considérations d'ordre doctrinal.

1°) Le régime alimentaire de notre malade ne paraissait pas carencé en vitamine nicotinique : ce fait range donc son cas parmi les carences endogènes, celles où l'on ne peut incriminer une absence d'apport alimentaire en vitamine.

Or, on ne peut manquer d'être frappé, chez cette malade, de l'apparition du tableau complet de pellagre et en particulier des symptômes cutanés, après une longue période de troubles digestifs où prédominait la diarrhée. Rappelons à ce propos que LANDOUZY mentionnait la diarrhée comme un signe souvent précoce; que SEPET avait décrit une forme dysentérique et que, plus récemment, PIGGAM, GOVAERTZ ont insisté sur la

diarrhée chronique comme cause favorisante de la pellagre.

Peut-être faut-il donc, dans le cas de notre malade, considérer la diarrhée comme un facteur étiologique de sa pellagre. Pareille hypothèse est conforme à l'idée que l'on se fait actuellement du rôle de certains facteurs sur l'éclosion de cette avitaminose: on sait que parmi ces facteurs figurent, à côté de la lumière solaire et des diéto-toxiques tels que l'alcool, les altérations durables de la muqueuse digestive. Et, chez notre malade, les troubles intestinaux se doublaient de lésions gastriques révélées par la gastroscopie.

Ajoutons d'ailleurs que, comme nous le faisons remarquer au chapitre pathogénique, cette hypothèse n'explique pas qu'une altération digestive, dont une carence d'apport n'était pas cause, ait précisément cédé à un apport thérapeutique en vitamine nicotinique.

Ainsi, répétons-le ici, nous échappent un ou plusieurs éléments du mécanisme de la maladie carenentielle. Peut-être ce ou ces éléments ont-ils quelque rapport avec un dysfonctionnement glandulaire et nous rappellerons, à ce propos, que notre malade vit débiter ses troubles à la ménopause, époque d'un remaniement endocrinien important.

2°) En étudiant l'aspect de la muqueuse gastrique tel que le montrait l'examen endoscopique, nous avons

souligné ses analogies avec les signes gastroscopiques de la maladie de Biermer et de la chlorose. La parenté clinique que de nombreux pellagrologues ont déjà signalée entre les trois affections reçoit ici, nous le rappelons, l'appoint du contrôle gastroscopique.

3°) On peut rapprocher l'anémie de notre malade de l'anémie observée au cours des pellagres expérimentales gastro-privées de l'animal.

4°) Notre malade souffrait de douleurs osseuses et il a fallu l'adjonction de hautes doses de vitamine D pour les atténuer. La légère décalcification constatée sur les radiographies, l'hypocalcémie à 0 gr. 08, jointes à cette action thérapeutique rapprochent notre observation de certaines ostéopathies secondaires à des carences, bien étudiées par DECOURT, WEISSENBACH et LIEVRE. On peut en rapprocher le cas cité, par CONSTAM et PARCH, d'ostéomalacie associée à une pellagre.

CONCLUSIONS

1° Du démembrement clinique et pathogénique de la pellagre est née la notion d'avitaminose nicotinique, responsable de la majorité, mais non de la totalité des symptômes de cette affection endémique. Loin d'être l'apanage exclusif de la pellagre, l'avitaminose nicotinique a une autonomie propre et se présente, même en dehors des pays d'endémie pellagreuse, sous des aspects variés: typiques ou frustes, pluri ou monosymptomatiques.

2°) Parmi les nombreuses manifestations cliniques de la pellagre, les troubles digestifs sont bien classiques et occupent une place de premier plan: stomatite, glossite, dyspepsie, entérite et rectite avec diarrhée aqueuse, douleurs et distension abdominales sont cliniquement les plus apparents de ces troubles.

3°) Les travaux français récents ont surtout insisté sur la stomatite, en soulignant sa ressemblance avec la stomatite aphteuse. Ils ont montré que cette stomatite

qui, dans le cadre de la pellagre, relève de l'avitaminose nicotinique, pouvait exister isolément, à titre de forme clinique monosymptomatique de cette dernière carence: ainsi ces travaux ont-ils apporté une nouvelle et importante justification du démembrement clinique de la pellagre.

4°) A ce démembrement, notre première observation apporte aussi sa contribution, par la description d'une forme gastrique pure d'avitaminose nicotinique.

5°) Dans notre thèse nous apportons les premières observations françaises où l'étude clinique des troubles digestifs reçoit l'appui des examens gastroscopiques. Ces examens montrent qu'au cours des avitaminoses nicotiniques la muqueuse gastrique présente des altérations importantes et qui, jusqu'à plus ample informé, paraissent d'un certain polymorphisme.

Dans notre première observation, où la gastrite constituait toute la maladie, la muqueuse était rose pâle, œdémateuse, pultacée; dans la deuxième, pellagre authentique, existait une atrophie complexe, diffuse sans être totale, avec dépôts hématiques interstitiels.

6°) Ces constatations sont à rapprocher de celles que rapportent les auteurs américains et selon lesquelles la muqueuse gastrique présente, chez les pel-

lagreux, des lésions rouge feu analogues à celles qu'on observe au niveau de la bouche.

7°) Différentes dans les deux cas que nous rapportons, les lésions gastriques ont, dans les deux cas, parfaitement cédé au traitement nicotinique et doivent donc être rattachées à la carence du même nom.

8°) Au point de vue doctrinal et pathogénique, la question d'une fonction anti-pellagreuse de l'estomac semble devoir être résolue par l'affirmative. La considération des formes endogènes d'avitaminose nicotinique montre toutefois que le mécanisme de cette fonction n'est pas encore élucidé.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
TANON

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- CACHERA. — A propos du traitement des aphtes récidivants de la bouche. Action de la vitamine PP. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, N° 10, p. 472).
- CONSTAM et PARCH. — Ostéomalacie associée à une pellagre. (*Minnesota Med.* 1929, ii 40).
- DEGOS, DECHAUME. — Glossite décapillante par avitaminose C. (*Sté Fse Dermat.*, 12 janv. 1939).
- FLINKER. — Pathogénie de la pellagre. (*Mişç. Medic. Rom.* t. 8, N° 1-2, janv.-févr. 1935, p. 40, analyse dans *Presse Med.* 4 mars 1936, revue des journaux).
- GOVAERTZ. — Réunion neurologique de Strasbourg, 18 fév. 1933.
- INBONA. — Etude clinique des avitaminoses nicotiniques. (*Thèse*, Paris 1941).
- INVERNIZZI. — Contribution à l'étude clinique, anatomique et thérapeutique des colites. (*La Clinica Med. Ital.*, 1938, 69, 1, 49-59).
- JUSTIN-BESANÇON. — Les avitaminoses nicotiniques. (*Synthèse*, N° 9-10, 1939, p. 28).
- Le domaine clinique de la vitamine PP. (*Bull.*

et *Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1939, N° 4, p. 119).

- Vitamine PP. Le rôle métabolique de l'acide nicotinique. (*La Presse Méd.*, 47, 341, 1939).

JUSTIN-BESANÇON et INBONA. — Vitamines et avitaminoses nicotiques. Vitamines et avitaminoses PP. (*Les Fiches de Pratique Médicale*, janv. 1940).

- La vitamine nicotinique en thérapeutique. (*Paris Médical*, 30 nov. 1940, p. 511).

JUSTIN-BESANÇON, CAROLI et INBONA. — Action de l'acide nicotinique dans un cas de sprue. Etude clinique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 24, 1939, p. 1135).

- Le traitement nicotinique de la stéatorrhée idiopathique. Remarques biologiques et nosologiques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, N° 24, 1939, p. 1141).

MOURIQUAND, DAUVERGNE et EDEL. — Recherches biocliniques sur les entéropathies par carence. (*Presse Méd.* 1939, N° 64, p. 1229).

MOURIQUAND et EDEL. — Les réactions du tube digestif dans les avitaminoses, en particulier l'avitaminose A et l'avitaminose C. (*Le Journ. de Méd. de Lyon*, N° 483, p. 57, 1940).

MOURIQUAND. — Pellagre, dystrophie par avitaminose PP ou B2 ou B6. (*Encycl. Méd.-Chir.*, 1^{re} édit., 1936, 10, 545).

NICOLAS et MASSIA. — Nouvelle Pratique Dermatologique, T. 6, p. 5 et 6).

NITZULESCU. — La thérapeutique de la pellagre. (*Rapport au 25^e Congrès Français de Médecine*, Marseille, 12 novembre 1938, 248).

NORGAARD et TOBIASSEN. — Deux cas de pellagre endogène se développant respectivement après une opération gastrique et au cours d'une anémie pernicieuse. (*Acta Med. Scand.*, v. 97, n^{os} 3-4, 1938, p. 451).

PETRI, NORGAARD et BANDIER. — Studies on the effect of nicotinic acid upon experimental gastroprival pellagra. (*Acta Med. Scand.* 1938, vol. 98, 1-2, p. 11).

PIGGAM. — La pellagre, ses symptômes cliniques et sa pathologie. (*The Lancet*, N^o 5752, 25 nov. 1933).

SEZARY, FONT-REAULX. — Stomatite par avitaminose. (*Ste Fse Dermat.*, 14 janv. 1937).

SPIES, VILTER, ASHE. — Pellagra, beri-beri, and human riboflavin deficiency. (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 2 sept. 1939, v. 113, p. 391).

SYDENSTRICKER et THOMAS. — Some factors in the etiology of pellagra. (*South. M. J.*, janv. 1937, 30, 14).

TYNDEL. — L'examen radiologique de l'estomac dans la pellagre. (*Misc. Med. Rom.*, T. 11, N^{os} 7-8, p. 543, analyse dans *Presse Méd.*, 15 février 1939, revue des journ., p. 38).

VAUGHAM. — The anemias, London 1936 (Humphred Milford).

VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et INBONA. — Etude d'un cas

d'avitaminose nicotinique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, p. 615, 4 oct. 1940).

— Le démembrement clinique et pathogénique de la pellagre. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 617, 4 oct. 1940).

— Les formes cliniques de l'avitaminose nicotinique en dehors de la pellagre. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 619, 4 oct. 1940).

VILLARET, JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ et SIKORAV. — Pellagre chez un alcoolique révélée par un essai d'héliothérapie d'une polynévrite. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. Paris*, N° 8, 1939, p. 367).

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

P A R I S
